ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 19

ETUDE
D'UN
DERIVE SOLUBLE DU DIGALACTOSIDE
DE LA
4 - 4' DIAMINODIPHENYLSULFONE
Essais Therapeutiques en Clinique Canine

THESE
pour le doctorat vétérinaire
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR
JACQUES RABOT
Né le 28 Septembre 1936, à Ancenis (Loire-Inférieure)

Président : MM. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M PUGET, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE
—
1962

Etude d'un dérive soluble du Digalactoside de la 4 - 4' Diaminodiphenylsulfone

Essais Therapeutiques en Clinique Canine

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546525_0080

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1962 N° 19

ETUDE
D'UN
DERIVE SOLUBLE DU DIGALACTOSIDE
DE LA
4 - 4' DIAMINODIPHENYLSULFONE
Essais Therapeutiques en Clinique Canine

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THESE
pour le doctorat vétérinaire
(Diplôme d'Etat)

Présentée et soutenue publiquement en Mars 1962
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

JACQUES RABOT
Né le 28 Septembre 1936, à Ancenis (Loire-Inférieure)

Président : MM. DARDENNE, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.

Assesseurs { M. DARRASPEN, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
M. PUGET, Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse.

IMPRIMERIE PARISIENNE
16, Place du Salin, 16
TOULOUSE
—
1962

MINISTÈRE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE TOULOUSE

	MM
Directeur	PONS.
Professeur Honoraire	LASSERRE.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS

Physique et Chimie Biologique Pharmacie et Toxicologie Hygiène du Lait	GODFRAIN
Anatomie descriptive - Extérieur Anatomie appliquée	BLIN
Physiologie et Thérapeutique Pharmacodynamie	LE BARS
Histologie - Embryologie Anatomie Pathologique Inspection des Viandes	LOMBARD.
Zoologie appliquée Parasitologie Externe Parasitologie Interne	BRIZARD.
Pathologie médicale des Equidés et Carnivores Législation Vétérinaire	DARRASPEN.
Pathologie médicale du bétail et des animaux de basse-cour	TOURNUT.
Technique chirurgicale Pathologie chirurgicale	PUGET.
Pathologie de la Reproduction Obstétrique	BERTHELON.
Microbiologie - Immunologie Maladies Contagieuses Police sanitaire	SAURAT.
Ethnologie Hygiène Zootechnie Economie rurale	PONS.
Alimentation - Botanique - Agronomie	FALIU.

CHEFS DE TRAVAUX

Maladies Contagieuses	LAUTIÉ, Agrégé.
Pathologie Médicale - Législation Vétérinaire	LESCURE. Agrégé.
Anatomie Pathologique	GOULARD.
Pathologie Chirurgicale	CAZIEUX.
Pathologie de la Reproduction	ROYAL.
Chimie	MILHAUD.

COURS COMPLEMENTAIRES
CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Radiologie	AUVERGNAT.
Droit Vétérinaire	LINON.
Botanique	MORQUER.
Pisciculture	SECONDAT.
Agronomie	BRISEBOIS.
Economie Rurale	MONTANÉ DE LA ROQUE.

ASSISTANT

Pathologie Médicale du Bétail et des Animaux de basse-cour	LACAZE.

La Faculté et l'Ecole déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (Délibération de la Faculté, en date du 10 mai 1891 et du Conseil de l'Ecole. en date du 13 juin 1924).

A TOUS LES MIENS

Bien faible témoignage de ma reconnaissance et de ma profonde affection.

A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARDENNE

de la Faculté de Médecine de Toulouse.

Pour le grand honneur qu'il nous fait en acceptant la présidence de notre jury de thèse.

Hommage respectueux.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRASPEN

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse,
Officier de la Légion d'honneur.

Qui nous a fait l'honneur de nous accepter dans son Laboratoire, où nous avons pu apprécier quotidiennement ses grandes qualités de cœur et sa haute compétence.

MONSIEUR LE PROFESSEUR PUGET

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

En témoignage de notre grande estime et en gage de reconnaissance pour sa bienveillance à notre égard.

A MONSIEUR
LE CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ LESCURE

de l'École Nationale Vétérinaire de Toulouse.

En gage de notre gratitude pour l'intérêt qu'il a voulu nous témoigner au cours de nos études.

A MES MAITRES
DE L'ÉCOLE DE TOULOUSE

INTRODUCTION

A côté des sulfamides, les sulfones occupent désormais une place de choix dans la chimiothérapie des grandes infections. Ces substances, dont la découverte est contemporaine de celle des sulfamides, n'ont été utilisées pratiquement que depuis la dernière guerre car on croyait que leur toxicité en interdisait l'emploi. Or, les doses minima actives sont de beaucoup inférieures à celles des sulfamides.

Parmi les sulfones, deux produits se sont montrés d'une polyvalence remarquable à l'égard de la plupart des grandes infections rencontrées en Médecine Vétérinaire :

— la 4-4' diaminodiphénylsulfone en poudre à 66 % employée par voie buccale,

— le digalactoside de la 4-4' diaminodiphénylsulfone en solution à 40 % destiné à être employé uniquement par voie parentérale.

Nous nous proposons d'étudier un dérivé soluble du digalactoside de la 4-4' diaminodiphénylsulfone. Après avoir exposé dans une première partie son mode de préparation et ses diverses propriétés, nous ferons part de quelques essais cliniques effectués chez le chien et plus particulièrement dans des affections respiratoires ou des viroses (Maladie de Carré et Rhino-amygdalite contagieuse).

Pour ce faire nous adopterons le plan suivant :

HISTORIQUE

Première partie :

Le dérivé soluble
du digalactoside de la 4-4' diaminodiphénylsulfone.

1° Propriétés chimiques et physiques.
2° Mode de préparation.
3° Action bactériostatique.
4° Etude toxicologique.

Deuxième partie :

Expérimentation du produit.

1° Voies d'administration et doses préconisées chez le chien.
2° Expérimentation chez un chien non atteint de maladie infectieuse.
3° Observations en clinique canine. Essais de traitement.

Conclusions.

HISTORIQUE

En 1935, Trefouel, Nitti et Bovet, travaillant au laboratoire de Fourneau, à l'Institut Pasteur de Paris, montrent que l'activité de la sulfamido-chrysoïdine est due au p. aminobenzène sulfamide (ou 1.162 F ou Sulfamide). Poursuivant leur étude, ils viennent à modifier la fonction sulfurée elle-même de la sulfamide et obtiennent certains dérivés intéressants. Et, en juin 1937, ils présentent à une séance de l'Académie des Sciences un rapport concernant un nouveau corps chimique doué d'une activité intéressante dans divers types de septicémies expérimentales, la 4-4' diaminodiphénylsulfone.

D'autre part, dans le même temps, Buttle (Of the Welcome Physiological Research Laboratories) et Colebrook, arrivaient à des résultats similaires avec des dérivés de la diphénylsulfone, notamment avec la 4-4' diaminodiphénylsulfone dans l'infection streptococcique des animaux de laboratoire.

L'étude des dérivés sulfonés n'a cessé d'être poursuivie tant en France qu'à l'étranger. Et ces différents travaux ont contribué à établir solidement la valeur thérapeutique des sulfones qui, parfois, agissent là où les grands antibiotiques sont sans valeur.

PREMIÈRE PARTIE

LE DÉRIVÉ SOLUBLE DU DIGALACTOSIDE DE LA 4-4' DIAMINODIPHÉNYLSULFONE

Le digalactoside de la 4-4' diaminodiphénylsulfone est connu en Allemagne sous le nom de la Tibatine ou d'Eupatine II (Bayer) et en France sous les noms de Coccicid et Sulfone Egic.

I. PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Propriétés chimiques

La formule brute du digalactoside, dérivé de la 4-4' diaminodiphénylsulfone ou Sulfone mère, s'écrit : $C_{24}H_{32}O_{12}N_{25}$.

Ce produit, de poids moléculaire égal à 572,6, renferme 4,8 % d'humidité et 42,2 g % de sulfone dont l'azote total est de 4,89 % et le soufre de 5,60 %. Ce dérivé sulfoné est à 95 % de pureté, le reste étant constitué vraisemblablement par du galactose.

Propriétés physiques

Ce produit se présente le plus souvent sous la forme d'une poudre amorphe, blanche ou crème. Toutefois, elle peut avoir un aspect pseudo-cristallin (structure vitreuse), de couleur jaunâtre.

C'est une substance pratiquement inodore, de saveur légèrement amère, hygroscopique et sans point de fusion net (caramélisation).

Solubilités

Cette poudre est extrêmement soluble dans l'eau froide (pratiquement en toutes proportions); une solution aqueuse à 40 % est neutre au tournesol. Les solutions conservées en ampoules foncent en vieillissant; ce changement de coloration ne paraît pas modifier l'activité ni la toxicité.

Dans l'alcool absolu, elle se montre peu soluble. Mais dans l'alcool à 80°, à froid, elle est soluble à raison de 50 % environ.

Dans l'éther éthylique, le benzène et l'acétone anhydre, elle se révèle pratiquement insoluble.

Stabilité

Sous forme de poudre anhydre le digalactoside est très stable à température ordinaire quand il est maintenu en flacons hermétiquement fermés et à l'abri de la lumière.

En solution aqueuse, le digalactoside subit une hydrolyse avec libération de l'aglycone (sulfone) et de deux molécules de galactose Cette hydrolyse est lente dans une solution concentrée de réaction neutre maintenue à la température ordinaire, plus rapide dans les mêmes conditions pour une solution diluée (quelques heures). Elle est considérablement accélérée par le chauffage et l'acidification du milieu.

II. MODE DE PRÉPARATION

(D'après un document Egic)

De la diaminodiphényl pure ayant un point de fusion de 175°C est mise en suspension dans de l'alcool absolu. On ajoute la galactose. On porte ce mélange au bain-marie bouillant en présence de chlorure d'ammonium pendant vingt heures. On laisse refroidir et on ajoute de l'éther jusqu'à la précipitation complète du composé formé.

Le produit obtenu est ensuite recueilli par filtration, lavé à l'éther, puis séché sous vide.

III. ACTION BACTÉRIOSTATIQUE

D'après Durieux, qui cite les essais de laboratoire communiqués par le Docteur Enesco, l'action bactériostatique a été contrôlée à l'égard de nombreux germes, *in vitro* et *in vivo*:

— Pneumocoque (milieu T) . . . . . ++

— Streptocoque pyogène (bouillon au sérum de cheval. . . . . +++

— Streptocoque gourmeux (bouillon au sérum de cheval) . . . . . +++

— Staphylocoque doré (bouillon ordinaire) . . . . . ++

— *Eischerichia coli*. . . . . ±

— *Erisypelothrix rhusopathiœ*. . . . . — —

— *Streptococcus agalactiæ* — La sulfone exerce une action bactériostatique à raison de 4 mg par 100 ml de bouillon.

— *Streptococcus dysgalactiæ* — Non bactériostatique pour 16 mg par 100 ml de bouillon.

— *Streptococcus uberis* — Non bactériostatique pour 16 mg par 100 ml de bouillon.

— *Corynebacterium pyogenes* — Non bactériostatique pour 16 mg par 100 ml de bouillon.

Domagk réalisa l'étude comparative de l'action bactériostatique du Digalactoside de la 4-4' diaminodiphénylsulfone avec celles de deux sulfamides.

Sur vingt souris infectées expérimentalement par des streptocoques hémolytiques, le digalactoside de la 4-4' D.D.S. en guérit treize et la sulfamidopyridine cinq.

Avec des doses perorales de sulfamidopyridine et de sulfamidothiazol doubles des doses injectables de digalactoside de la 4-4' D.D.S., on guérit sur vingt animaux traités :

— un animal avec la sulfamidopyridine,

— aucun avec le sulfamidothiazol,

— quinze avec le digalactoside de la 4-4' D.D.S.

Dans le cas d'infection expérimentale par le pneumocoque, ce même produit se montre également très supérieur aux autres corps cités précédemment.

D'autre part, le Docteur Enesco a étudié l'activité du digalactoside de la 4-4' D.D.S. et l'a comparée à celle de la pénicilline *in vivo* sur une souche très virulente de streptocoques hémolytiques. Cette étude a permis de mettre en évidence, tout au moins au laboratoire, une équivalence thérapeutique entre 1 g de sulfone et 10 000 U.O. de pénicilline.

IV. ÉTUDE TOXICOLOGIQUE

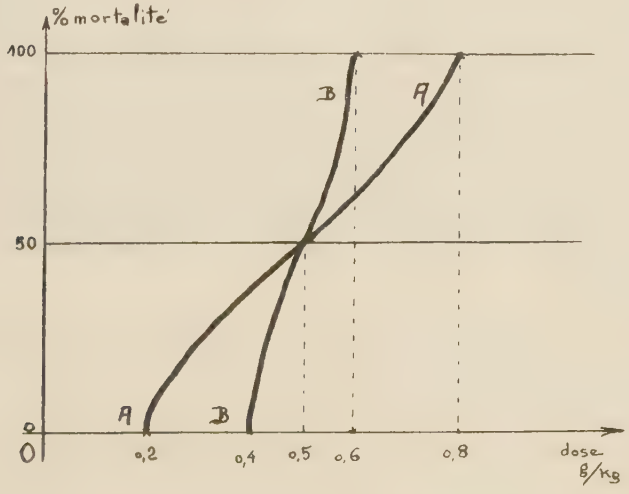
(D'après les travaux
communiqués par le Docteur-Vétérinaire TURPIN.)

A) COMPARAISON DE LA TOXICITÉ AIGUË DU DIGALACTOSIDE ET DE LA SULFONE MÈRE CHEZ LA SOURIS

Une méthode d'évaluation de la toxicité repose sur la détermination de la dose mortelle pour 50 % des animaux d'un lot; c'est ce que l'on désigne sous le nom de dose léthale 50 ou D.L. 50. Nous devons dire le pourquoi de cette méthode.

La variabilité du réactif animal peut étendre le taux de dispersion des séries d'essais. Prenons un exemple théorique pour exprimer cette donnée. Soient deux corps A et B dont la dose minima mortelle est : pour A égale à 0,2 g/kg et pour B égale à 0,4 g/kg. *A priori*, nous dirons que A est plus toxique que B. Si l'on prend le cas extrême, soit la DL_{100}, on peut avoir pour A, $DL_{100} = 0{,}8$ g/kg et pour B, $DL_{100} = 0{,}6$ g/kg.

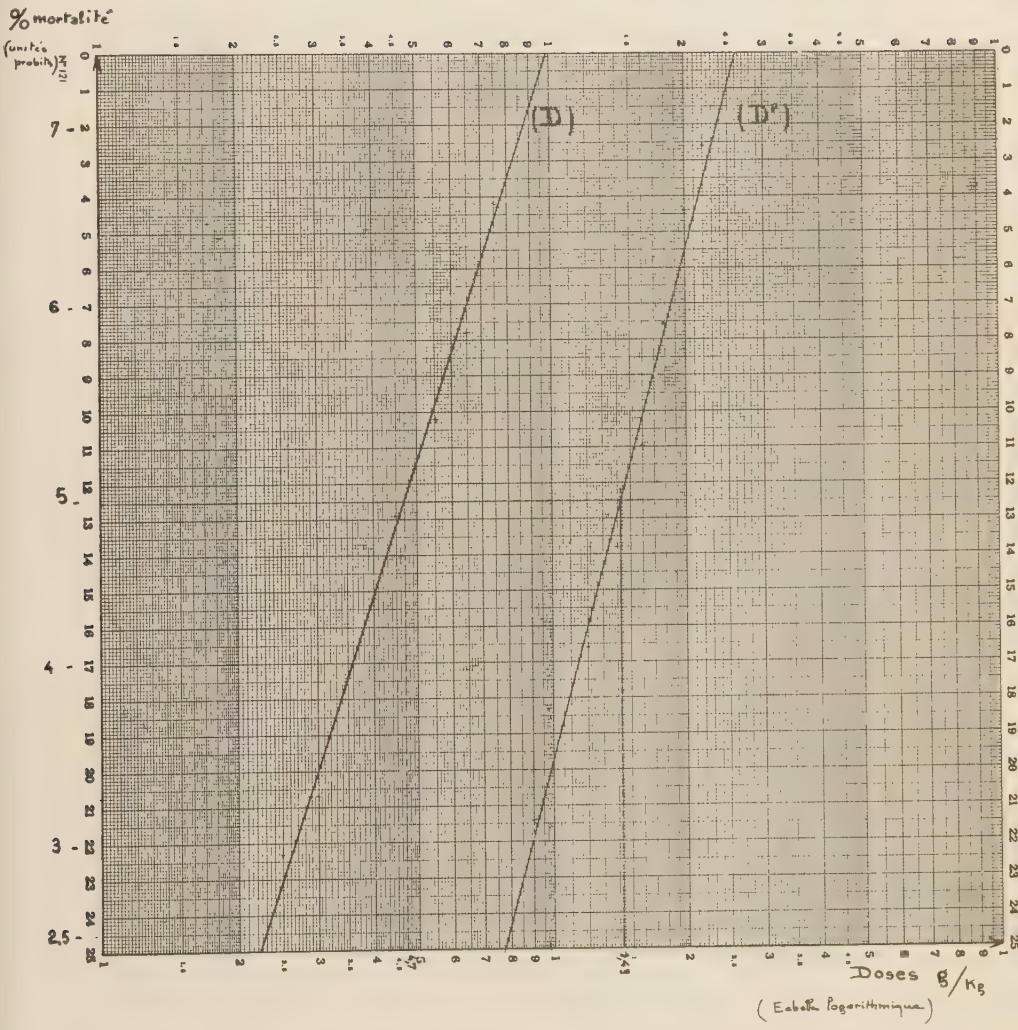
Dans ce cas nous dirons que B est plus toxique que A. Il se trouve qu'il y a contradiction alors.



Ceci s'explique : la variation de la toxicité aura été plus lente pour A que pour B. Pour DL_{50}, les deux corps peuvent avoir la même toxicité (se reporter au graphique ci-derrière). D'où la possibilité d'erreurs grossières suivant que l'on prenne pour ces deux corps DL_{10} et DL_{80}.

Nous utiliserons la méthode de TREVAN qui aplanit cette difficulté : au lieu de déterminer sur chacun des animaux d'un groupe la dose minima mortelle, il divise le groupe d'animaux en un certain nombre de lots et injecte la même dose à tous les animaux d'un même lot, les doses différant d'un lot à l'autre. Le résultat étant noté globalement dans chaque lot et exprimé par la proportion d'animaux morts, il est possible, en considérant l'ensemble des lots, d'apprécier en fonction de la dose, la variation du pourcentage de mortalité, ce qui n'est pas possible dans la méthode précédente. On trace donc une courbe avec, en abcisses, les doses en g/kg et en ordonnées le pourcentage de mortalité. Soit (C) la courbe obtenue et O le point d'origine, (C) coupe l'axe des abcisses en un point P : OP représente la dose maximum tolérée; (C) coupe d'autre part, en un point K, la droite parallèle à l'axe des abcisses pour laquelle l'ordonnée correspond à 100. Soit K_1 la projection de K sur l'axe des abcisses. OK_1 représente la dose sûrement mortelle ou dose léthale 100 (DL_{100}). Les courbes obtenues sont des sigmoïdes asymétriques par rapport au point médian. Mais c'est au voisinage de ce point médian pour lequel la dose léthale est 50 que la plus petite variation de dose entraîne la plus grande variation du pourcentage des réponses. C'est donc dans cette partie de la courbe que l'on aura le maximum de précision.

C'est pourquoi, pour évaluer la toxicité de chaque corps, nous prendrons la dose léthale 50.


% mortalité
(unités probits)
(D)
(D')
Doses g/kg
(Echelle logarithmique)

Or, pour obtenir des sigmoïdes, il faut un minimum de points expérimentaux : 7. Si l'on pouvait ramener ces sigmoïdes à des droites par un artifice mathématique, expérimentalement le problème serait simplifié par une nécessité moindre de nombre des animaux d'expérience et par une diminution des causes d'erreur de la courbe.

Ce moyen a été trouvé : on fait tout d'abord figurer en abcisses non plus les doses, mais les logarithmes des doses; on transforme ensuite sur les ordonnées les pourcentages de mortalités en *probits* au moyen de tables adéquates. Cette notation repose sur des considérations mathématiques sur lesquelles nous ne pouvons nous étendre; exprimé en unité probits le pourcentage de mortalité devient proportionnel au logarithme de la dose; autrement dit la courbe action/dose devient rectiligne. Le tracé des points expérimentaux est singulièrement facilité par l'emploi du papier quadrillé dit « papier logarithme-probabilité ». Ces points, dans le cas d'un essai correct, s'alignent sur une droite qui, une fois tracée, permet d'obtenir par interpolation la valeur de la DL_{50}. Par cette méthode le point DL_{50} est connu avec beaucoup plus de précision.

Le digalactoside de la 4-4' diaminodiphénylsulfone fut administré aux différents lots de souris par la voie orale en solution aqueuse (digalactoside de la 4-4' D.D.S. = 3 g dans 50 ml d'eau distillée).

La 4-4' diaminodiphénylsulfone (ou Sulfone mère), de même administrée par voie orale, suivant la dose de 1 g, est véhiculée par 1 % de blanose dans 50 ml d'eau distillée.

TABLEAU 1

Doses en g/kg	Nombre de souris	Morts	Survies	Totaux cumulatifs Morts	Totaux cumulatifs Survies	Pourcentage de morts	Probits
0,9	10	1	9	1	31	3	3,12
1,2	10	4	6	5	22	18	4,08
1,4	10	4	6	9	16	36	4,64
1,6	10	5	5	14	10	58	5,20
1,8	10	7	3	21	5	81	5,88
2	10	9	1	30	2	94	6,55
2,2	10	9	1	39	1	97	6,88

TABLEAU 2

Doses en g/kg	Nombre de souris	Morts	Survies	Totaux cumulatifs Morts	Totaux cumulatifs Survies	Pourcentage de morts	Probits
0,25	10	1	9	1	48	2	2,95
0,30	10	1	9	2	39	4	3,25
0,35	10	3	7	5	30	14	3,92
0,40	10	3	7	8	23	26	4,36
0,45	10	4	6	12	16	43	4,82
0,55	10	6	4	18	10	64	5,36
0,65	10	6	4	24	6	80	5,84
0,75	10	8	2	32	2	94	6,55

Les deux tableaux 1 et 2 rassemblent les résultats et les calculs expérimentaux. Ces données nous permettent d'établir les deux courbes relatives aux toxicités aiguës du digalactoside et de la sulfone mère.

Soient (D) la droite obtenue avec la sulfone mère, (D') la droite obtenue avec le digalactoside. Nous remarquons que (D) et (D') ne sont pas parallèles. (D') ayant une plus grande pente que (D), le digalactoside aura une variation de toxicité plus grande que celle de la sulfone mère. Par lecture directe sur le graphique, nous repérons les abcisses de (D) et (D') aux points d'ordonnée 5, ce qui représente DL_{50} pour le digalactoside et la sulfone mère. Nous pouvons lire :

— pour la sulfone mère : $DL_{50} = 0{,}47$ g/kg.

— pour le digalactoside : $DL_{50} = 1{,}43$ g/kg.

Donc la Sulfone mère est beaucoup plus toxique que le digalactoside, environ trois fois plus pour la dose léthale 50.

B) Contrôle de la formule sanguine chez le chien.

Il a été reproché aux sulfones de déterminer des lésions d'anémie caractérisée par une perturbation du nombre des globules et de la formule leucocytaire. Dans le but de vérifier cette toxicité possible, aux doses thérapeutiques, du digalactoside de la 4-4' D.D.S., il a été procédé au Laboratoire à une étude expérimentale sur un chien. Avant chaque injection intraveineuse du produit, on pratique une prise de sang afin de réaliser une numération globulaire et d'établir la formule leucocytaire.

Chien mâle, bâtard, 6 ans environ, d'un poids de 18 kg.

Premier jour :

1° Prise de sang A avant la première injection. Résultats :

— *Numération globulaire :*

Globules rouges (GR) : 8 750 000.
Globules blancs (GB) : 7 200.
Plaquettes sanguines (PS) : 450 000.

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires : Neutrophiles : 67 %. Eosinophiles : 5 %. Basophiles : —.
Lymphocytes : 12 %.
Monocytes : 13 %.
Prolymphocytes : 3 %.

2° On pratique la première injection intraveineuse de 3,6 g de sulfone.

Deuxième jour :

1° Prise de sang B avant la seconde injection. Résultats :

— *Numération globulaire :*

G.R. : 9 050 000.
G.B. : 7 800.
P.S. : 500 000.

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires : Neutrophiles : 67 %. Eosinophiles : 5 %. Basophiles : —.

Lymphocytes : 11 %.
Monocytes : 16 %.
Prolymphocytes : 1 %.

2° Troisième et dernière injection à la même dose.

Quatrième jour :

Prise de sang D. Résultats :

— *Numération globulaire :*

G.R. : 9 030 000.
G.B. : 8 600.
P.S. : 450 000.

— *Formule leucocytaire :*

Polynucléaires : Neutrophyles : 53 %. Eosinophiles : 5 %. Basophiles : —.
Lymphocytes : 26 %.
Monocytes : 14 %.
Prolymphocytes : 2 %.

Après la lecture de ces chiffres, nous pouvons conclure que le digalactoside de la 4-4' D.D.S., apparemment, n'a pas modifié les formules sanguines de ce chien après trois injections intraveineuses du produit.

DEUXIÈME PARTIE

EXPÉRIMENTATION DU PRODUIT

VOIES D'ADMINISTRATION ET POSOLOGIE

Le produit utilisé en clinique se présente sous forme de poudre jaunâtre et de structure vitreuse. Des flacons hermétiquement clos par une capsule métallique contiennent chacun 4 g de cette poudre.

Nous devons effectuer la dilution de ce dérivé sulfoné dans le flacon même avec de l'eau distillée ou du sérum physiologique. La solution doit être préparée extemporanément dans le but d'éviter le risque de souillure par des moisissures.

La posologie par kilogramme de poids vif varie suivant la voie d'administration :

— pour la voie orale, on dissout un flacon de 4 g dans 10 ml d'eau distillée (1 ml = 0,4 g). La dose par kilogramme de poids vif et par jour pour un chien est de 1 ml de la solution ainsi obtenue. Nous ne devons pas dépasser 35 ml.

— pour la voie intraveineuse, on dissout le produit (poudre stérile) dans du sérum physiologique. L'administration se fait suivant les doses suivantes : 0,20 g par kg de poids vif par jour et pendant trois jours consécutifs, au-dessus de 40 kg, 0,10 g par kg de poids vif.

En général, nous employons d'emblée la voie d'administration intraveineuse pendant trois jours puis le traitement est poursuivi par voie orale.

EXPÉRIMENTATION SUR UN CHIEN INDEMNE DE MALADIE INFECTIEUSE

Ce travail préliminaire a eu pour but de rechercher l'existence possible d'une certaine toxicité de ce produit sur le foie et les reins en employant les voies d'administrations perorale et intraveineuse. L'activité des fonctions hépatique et rénale fut contrôlée par des analyses d'urine (albumine, pigments et sels biliaires) et d'urée sanguine.

Nous avons expérimenté sur un jeune chien (âgé de 1 an environ), pesant 6 kg.

Avant la première administration du dérivé soluble du digalactoside de la 4-4' D.D.S., les résultats des différentes analyses sont négatifs.

Pendant deux jours consécutifs nous faisons ingérer à l'animal 6 ml de la solution préparée et une exploration des fonctions hépatique et rénale à l'issue de ces deux jours ne révèle aucune incidence du produit.

D'autre part, nous n'observons pas de troubles digestifs après l'ingestion de ce dérivé sulfoné et de signes d'anémie.

Malgré un incident de Piroplasmose qui dure 48 heures (traitée par le Zothélone dilué dans du sérum glucosé isoto-

nique) l'animal n'est pas affecté par l'administration ultérieure de 1,2 g du produit (en solution aqueuse) dans la veine. L'injection intraveineuse elle-même, pratiquée lentement, ne provoque aucun choc.

Cette expérimentation est poursuivie pendant deux jours encore. Nous n'observons aucune répercussion hépatique et rénale et, d'autre part, l'état général du sujet n'est nullement perturbé.

Les résultats de cette expérimentation rejoignent l'étude toxicologique effectuée par le Laboratoire.

En conséquence, il nous apparaît intéressant d'employer ce dérivé sulfoné dans le traitement de maladies infectieuses en clinique canine. Toutefois, dans tous les cas, il est utile d'explorer les fonctions hépatique et rénale, avant le traitement.

OBSERVATIONS
EN CLINIQUE CANINE (1)

(recueillies dans le service de Pathologie
et de Clinique médicale de M. le Professeur DARRASPEN)

(1) Nous remercions les Laboratoires COGLA d'avoir bien voulu mettre à notre disposition les importants échantillonnages de sulfone nécessaires à notre expérimentation.

Observation 1

Chien Berger allemand, âgé de 10 mois, pesant 28 kg et appartenant à M. B... à Toulouse.

Le 27 octobre 1961.

Depuis 48 heures, l'animal est abattu et présente ce jour les signes d'une Rhino-amygdalite contagieuse : arrière-bouche et amygdales enflammées et rouges, jetage muco-purulent, conjonctives rouge-foncées, tapissées de pus; à l'auscultation la respiration est légèrement rugueuse; température centrale 39°4 C; état de maigreur (mise en évidence d'un ténias).

En fin de matinée, on pratique une injection intraveineuse de 6 g du produit dans la veine. Dans la soirée la température a baissé (38°8 C), les yeux apparaissent plus propres, le jetage moins abondant et la respiration plus facile.

Le 28 octobre.

Température le matin : 38°7 C.

Nous répétons l'injection de Sulfone à la dose de 4 g seulement.

Le soir la température est devenue normale (38°4 C).

Le 29 octobre.

Température normale. Le jetage a disparu, les yeux sont propres. La respiration est redevenue normale et l'animal est gai.

On continue la Sulfonothérapie mais par la voie buccale (4 g en solution aqueuse).

Le 31 octobre.

L'état général est satisfaisant. L'animal est repris par son propriétaire.

***

OBSERVATION 2

Chienne, Berger allemand, âgée de 4 ans, pesant 26 kg et appartenant à M. R... à Toulouse.

Le 3 octobre 1961.

Depuis la veille, cette chienne manifeste un état fébrile accompagné d'inappétence et d'abattement. Le sujet présente le tableau clinique d'un début de Rhino-amygdalite contagieuse :

— une hyperthermie (40°4 C) et un abattement prononcé,
— une toux répétée, forte, émétisante,
— à la palpation de la gorge, une sensibilité et une tuméfaction œdémateuse et chaude,
— muqueuse pharyngée et amygdales très œdématiées, rouge-vif,
— léger jetage,
— aucune atteinte des bronches et des poumons.

Traitement :

1° Une injection intraveineuse de 5 g de Sulfone.

2° Des compresses chaudes et un enveloppement chaud sur la gorge.

Le 4 octobre.

Diminution de la fièvre: 39°2 C, abattement et inappétence moins marqués. La gorge reste toujours atteinte mais aucun signe pulmonaire.

Traitement :

Nouvelle injection intraveineuse de Sulfone (même dose).

Le 5 octobre.

Température: 39°2 C. Un léger appétit se manifeste. L'arrière-bouche est moins congestionnée.

Même traitement.

Le 6 octobre.

Température: 38°7 C. Etat général satisfaisant. La gorge présente un aspect normal.

Traitement :

Une dernière injection est faite, à dose inférieure (4 g). Les jours suivants le chien paraît bien portant, la température se stabilise autour de 38°5 C et, le 10 octobre, il quitte les hôpitaux.

OBSERVATION 3

Chien, Groenendal, 4 ans, 30 kg et appartenant à M. C... à Cahors.

Le 4 octobre 1961.

Le sujet présente les signes d'une Rhino-amygdalite contagieuse sous la forme d'une pharyngo-trachéo-bronchite. Il est

abattu, prostré; refuse toute nourriture; sa température centrale est de 40°5 C.

Les signes respiratoires sont les suivants : légère accélération de la respiration sans dyspnée marquée, léger jetage muco-purulent bilatéral, sensibilité de la gorge et de la trachée, tuméfaction rouge des amygdales et de la muqueuse du pharynx, rudesse respiratoire sans râles.

Traitement :

— Administration de 6 g de Sulfone par voie intraveineuse.

— Symptomatique habituel.

Le 5 octobre.

Nous ne notons aucune modification de l'état du sujet et sa température reste élevée (40°1 C).

Traitement identique.

Le 6 octobre.

L'état fiévreux est moins marqué : température de 39°2 C, réapparition de l'appétit. De même les signes respiratoires sont atténués mais la gorge, cependant, garde une sensibilité assez nette (toux provoquée à la pression).

Traitement identique.

Le 7 octobre.

L'amélioration de l'état général du sujet se poursuit. Température 39°C.

Traitement :

Sulfone administrée par voie buccale : 30 ml de la solution.

Le 8 octobre.

Température et habitus sont redevenus normaux : la sulfonothérapie est arrêtée.

Le 9 octobre.

Le propriétaire retire son animal des hôpitaux.

⁂

Observation 4

Chien Boxer, 2 ans et demi, pesant 21 kg et appartenant à M. F... à Toulouse.

Le 6 novembre 1961.

Nous diagnostiquons une Piroplasmose : nous la traitons par une injection de Zothélone dilué dans du sérum glucosé isotonique.

Le 7 novembre.

Nous constatons la disparition des signes de Piroplasmose, cette guérison étant confirmée par le résultat négatif de l'examen d'un frottis sanguin. Mais dans la soirée des symptômes fébriles et respiratoires apparaissent : hyperthermie (40°2 C), respiration accélérée et dyspnée, toux avortée, léger jetage et râles crépitants de congestion pulmonaire.

Traitement :

— Friction sinapisée et enveloppement chaud sur la poitrine.

— Sulfonothérapie : injection *in venes* de 4 g du produit en solution.

Le 8 novembre.

Le tableau clinique est identique. Température de 39°9 C.
Nouvelle injection de Sulfone, à la même dose.

Le 9 novembre.

Nous constatons une amélioration sensible : température de 39°3 C, accélération respiratoire moindre et râles peu nombreux.

D'autre part, nous notons une polyurie avec légère albuminurie et présence de pigments biliaires.

Même traitement.

Le 10 novembre.

Température 38°9 C. L'état de l'animal est stationnaire.
Nous cessons la Sulfonothérapie.

Le 12 novembre.

L'animal guéri, nous décidons sa sortie des hôpitaux.

***

OBSERVATION 5

Chienne setter Epagneul breton pesant 16 kg et appartenant à M. A... à Toulouse.

Le 18 novembre 1961.

Cette chienne présente de graves symptômes de bronchite capillaire avec une grave atteinte de l'état général : de l'anorexie et un abattement prononcés, une température centrale de 41°3 C, une respiration très accélérée et fortement dyspnéique, un jetage hémorragique bilatéral, un souffle labial, une percussion thoracique normale à l'auscultation une respiration

rude avec de nombreux râles sous-crépitants dans les régions antéro-inférieures, un cœur accéléré, des urines normales.

Traitement :

— Friction sinapisée et enveloppement chaud sur la poitrine.

— Sérum glucosé par voie sous-cutanée.

— Injection intraveineuse de 3,2 g de sulfone.

Le 19 novembre.

La température a légèrement baissé (39°7 C), mais les symptômes respiratoires sont identiques.

Même traitement anti-infectieux. Heptaminol (2 ml par voie sous-cutanée).

Le 20 novembre.

Aucune amélioration des symptômes : nous notons même une respiration soufflante dans la région antéro-inférieure du poumon gauche.

Température : 39°9 C.

Traitement semblable à celui de la veille.

Le 21 novembre.

Aggravation des symptômes : dyspnée plus marquée, jetage hémorragique plus abondant, extension de la respiration soufflante des deux côtés de la poitrine, apparition d'oligurie et d'albuminurie (0,70 g pour 1 000).

Traitement :

Sulfonothérapie *per os* (16 ml de la solution).

Le 22 novembre.

Le chien, qui ne se nourrit plus, est très abattu. La respiration accélérée est très discordante; à la percussion on découvre une légere submatité des parties antéro-inférieures de la poitrine et l'auscultation révele de nombreux râles crépitants et sous-crépitants. L'urine est toujours aussi rare.

Pronostic de plus en plus sombre.

Traitement identique à celui de la veille et symptomatique de l'atteinte rénale.

Le 23 novembre.

L'animal est trouvé mort.

Résultats de l'autopsie :

— Broncho-pneumonie bilatérale et dilatation cardiaque.

— Hépato-néphrite aiguë.

Observation 6

Chien, Epagneul français, âgé de 1 an, 20 kg et appartenant à M. N..., à Montauban.

Le 24 avril 1961.

L'animal présente un état de misère physiologique avancé : depuis une quinzaine de jours il est atteint de la maladie de Carré et les divers traitements institués ont été inefficaces. Les symptômes généraux graves de la fièvre (hyperthermie de 40°5 C, anorexie et grande faiblesse), les signes respiratoires de la broncho-pneumonie et l'apparition de myoclonies au niveau de l'encolure et de la tête nous font émettre un pronostic très défavorable.

Neanmoins, nous pratiquons la Schizochirie par voie orale (20 ml de la solution aux 4 g).

Dans la soirée nous notons une hausse sensible de la température centrale (38°7 C.).

Le 25 avril.

L'hyperthermie est plus importante : 40°4 C. le matin, 41°4 C. le soir malgré une nouvelle dose de sulfone.

Le 26 avril.

L'animal est mort dans la nuit.

Résultats de l'autopsie :

— Poumon supérieur droit hépatisé gris jaunâtre.
— Noyaux d'hépatisation rouge.
— Péricarde et tissu de cloisons.
— Cœur et rate très congestionnés.

A

Observation 7

Chienne Griffon-Korthal, achetée 50 fr. appartenant à M. C... à Toulouse.

Hospitalisée pour une bronchite, elle contracte la Rhino-amygdalite au bout de quelques jours de vie au chenil.

Le 7 avril 1926.

L'animal présente un essoufflement, un jetage séreux et une toux légère.

Malgré l'utilisation successive de divers antibiotiques (Penicilline + Streptomycine, Thiosulfate + Sérum polyvalent de Lacroix et Vallée, Neosalvarsan, Novarsenobenzol, Diaspo-

Traitement :

— On administre au sujet pour l'hydrater et le nourrir 60 ml de sérum glucosé isotonique. Diète complète.

— Une injection intraveineuse de 3 g de sultone est pratiquée.

Le 21 octobre 1961 :

Amélioration des symptômes : température 39°4 C, arrêt des vomissements ; la diarrhée persiste mais elle est moins abondante et ne contient plus de sang ; les urines sont moins foncées.

Traitement identique. En plus, nous faisons prendre à l'animal du citrate de soude et des boissons alcalines.

Le 23 octobre.

L'affection gastro-intestinale est en voie de guérison. Nous notons encore une légère hyperthermie (39°8 C) ; des traces d'albumine dans les urines persistent encore. Les excréments sont devenus pâteux (deux défécations seulement dans la journée).

Même traitement. Alimentation légère autorisée.

Le 24 octobre.

L'animal est guéri.

CONCLUSIONS

Nous pouvons dégager de notre étude les points suivants :

1° Aux doses thérapeutiques, ce dérivé sulfoné ne présente pratiquement aucune toxicité chez un animal indemne de lésions viscérales (foie et rein surtout).

2° Le sulfone ne semble pas agir sur l'ultra-virus responsable de la maladie de Carré ou de la Rhino-amygdalite contagieuse, mais seulement sur les germes de sortie. Ceci explique son action bienfaisante sur les inflammations respiratoires et [illegible] sur la [illegible].

3° L'utilisation de la sulfonothérapie doit être la plus précoce possible : il n'est pas douteux qu'un médicament si actif contre, ou en cours contre des lésions suppurées de broncho-pneumonie avec dilatation cardiaque, ne puisse donner de bons résultats. D'autre part, l'administration d'un produit, même très peu toxique comme il est révélé être le nôtre, sur un appareil urinaire déjà fatigué ne peut qu'aggraver l'état de congestion rénale ou de néphrites si souvent rencontré lors de nos autopsies.

Dans tous les cas, l'action la plus constante a été la chute de l'hyperthermie, d'une manière rapide et spectaculaire. Nos observations dans l'ensemble a été favorable, elle amène une guérison plus rapide que celle obtenue avec les médications habituelles : elle survient en cinq à six jours.

4° Enfin, nous devons signaler la facilité de mode d'emploi du produit. L'injection intraveineuse permettant une intervention rapide ne doit pas être un obstacle.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,*
Rapporteur,
E. DARRASPEN.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
DARDENNE.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
P. PONS.

Vu : *Le Doyen,*
LAZORTHES.

Vue et permis d'imprimer.

Toulouse, le 16 mars 1962.
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Buttle (G.-A.-H.), Came (M.-A.), Smith (S.). — The treatment of streptococcal infections in mice with 4-4 diamino-diphényl-sulfone. *The Lancet*, 137, 232.

Cambou (Paul). — Traitement de la broncho-pneumonie du chien par le digalactoside p-p diamino-diphénylsulfone. *Th. Doct. Vét.* Toulouse, 1949.

Domagk. — Chimiothérapie des infections bactériennes. 2e édition, 1942, p. 14.

Dubreux (J. et M.). — Traitement des pneumopathies aiguës du Cheval et des Bovidés par le digalactoside p.p diamino diphénylsulfone. *Rec. Méd. Vét.*, 1950, 126, 400).

Dubreux (M.). — Les sulfones en clinique vétérinaire. Essais de traitement avec le digalactoside de la 4-4 diamino-diphénylsulfone. *Th. Doct. Vét.* Paris, 1951.

Trefouel (M. et Mme), Nitti (F.) et Bovet (D.). — Activité du p. amino-phénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la Souris et du Lapin. *C.R. et Mémoires de la Soc. Biol.* Paris, 1935.

— Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p. amino-phénylsulfamide. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1937.

Valette (G.). — Les métodes de détermination de la toxicité des médicaments. *Techn. Pharm.*, 1956, n° 10.